Lane Medical Library

Aus der Zahnärztlichen Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. Blessing.)

Ueber Schmerzlinderung vor und nach operativen Eingriffen in der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung des neuen Analgeticums Gardan

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität zu
Heidelberg

vorgelegt von

Johann Leussink

Heidelberg
Buch- und Kunstdruckerei Paul Braus
1928

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Gotschlich.

Referent:
Prof. Dr. Blessing.

Meinen lieben Eltern.

Die Schmerzbetäubung bei und nach zahnärztlichen Eingriffen stellt schon immer eines der wichtigsten Probleme der Zahnheilkunde dar, dessen Lösung immer noch nicht völlig gelungen ist. Wenn auch die Einführung der lokalen Anästhesie einen gewaltigen Fortschritt auf dem Gebiet der Schmerzbeseitigung und -Verhütung bedeutete, so muß doch zugegeben werden, daß auch heute noch viele zahnärztliche Maßnahmen übrig geblieben sind, die an alle Beteiligten die größten Anforderungen an Nervenkraft und Geduld stellen. Vor allem sind wir in unseren operativen Maßnahmen zur Ohnmacht verurteilt, wenn es sich um die Behebung von Schmerzen handelt, wie sie nach größeren chirurgischen Eingriffen bei Wurzelspitzenresektionen und schwierigen Extraktionen mit Meisel aufzutreten pflegen. Zwar ist die chemisch-pharmazeutische Industrie unablässig bemüht, zur Verhütung von Nachschmerzen wirksamere Präparate zu finden. Es würde zu weit führen, hier des Näheren auf die Bestrebungen, die zur Darstellung kombinierter Arzneimittel führten, einzugehen. Diese Arzneimittel haben die einfachen Analgetica nahezu völlig verdrängt, nachdem von berufener pharmakologischer Seite mehrfach die überaus günstige Wirkung zusammengesetzter Analgetica festgestellt war. Von den bis dahin

souveränen Mitteln (Aspirin, Morphin, Phenacetin u. a.) wandte man sich immer mehr ab und geht seit einigen Jahren zu der Schmerzstillung mittels der zusammengesetzten Präparate über. Die Erfolge, die mit den verschiedensten Kombinationsmitteln erzielt wurden, verschafften diesen in unserem Spezialfache einen großen Freundeskreis.

Zu den in letzter Zeit in den Vordergrund getretenen Kombinationsmitteln, Gelonida, Antineuralgica, Treupelschen Tabletten, Veramon, Allional, Compral gesellt sich ein in zahnärztlichen Kreisen weniger bekanntes, von der I. G. Farbenindustrie Akt. in den Handel gebrachtes Präparat „Gardan", dessen klinische Erfahrungen und Ergebnisse ich in dieser Arbeit zusammenfassen will.

Doch bevor ich auf die spezielle Wirkung des Gardans eingehe, möchte ich auf eine Gruppe von Medikamenten hinweisen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie aus Pyramidon und einem dem Veronal chemisch verwandten Schlafmittel zusammengesetzt sind, und zu der das Gardan infolge seiner Pyramidonkomponente in einem nahen verwandtschaftlichen Verhältnis steht.

Veramon ist eine Verbindung von der Zusammensetzung $C^{34}H^{46}N^8$ 08, die ein Molekül Diaethylbarbitursäure und 2 Moleküle Dimethylamidophenyldimethylpyrazolon entspricht. Das Veramon ist das Endergebnis langer eingehender Versuche des Pharmakologen Prof. Starkenstein, der sich zur Aufgabe gestellt hatte, ein Präparat zu finden, dessen erhöhte analgetische Wirkung

auf der Bürgischen Arzneimittelkombinationsmethode basierte.

Unter Berücksichtigung dieser Kenntnis versuchte Starkenstein eine Kombination von Stoffen der Antipyrinreihe mit einem Hypnoticum der Alkoholreihe und kam zu einer Verbindung aus Pyramidon und Veronal. Das Wesentliche dieser Verbindung besteht nach ihm in der durch die Kombination erhöhten analgetischen Wirkung des Pyramidons unter Zurücktreten der somniferen Veronal-Komponente.

Dies Präparat läßt in der Tat erkennen, daß durch die Kombinierung analgetischer und antipyretischer Medikamente ein gesteigerter analgetischer Effekt erzielt worden ist. Als Stütze dieser Behauptung berufe ich mich auf die Veröffentlichungen von Starkenstein, Stüttgen, Krihning, Weber, Greve.

Andererseits ist meines Erachtens die Verwendung von Abkömmlingen der Barbitursäure für unsere zahnärztlichen Zwecke nicht ganz unbedenklich, da Veronal keineswegs ein so harmloses Mittel ist, wie früher allgemein angenommen wurde, wenngleich auch erst 8 bis 10 g tödlich wirken. Es hat sich nämlich gezeigt, daß es eine stark gefäßerweiternde chloralhydratische Wirkung besitzt und daß außerdem nach fortgesetztem Gebrauch ein Rauschzustand, Stoffwechsel = Verdauungsstörungen, sogar Haematoporphyrinurie eintreten kann (Müller).

Wenn auch durch die Kombination die Giftigkeit stark in den Hintergrund zu rücken scheint, so weiß doch die Literatur von einer Reihe von Fällen zu berichten,

in denen starke Atembeschwerden, Benommenheit usw. auftraten (Düringer). Selbst Starkenstein berichtet in seiner Arbeit: „Die Toxizität des Veramons gemessen an seiner Wirkung auf die Atemgröße" von einigen Fällen, bei denen nach Einnahme größerer Dosen Veramon über Mattigkeit geklagt worden sei.

Um mich selbst von seiner Bekömmlichkeit nach Möglichkeit zu überzeugen, habe ich Veramon verschiedentlich in niedrigen und in hohen Dosen eingenommen mit dem Ergebnis, daß bei schwacher Dosis keine Beschwerden aufzutreten pflegten, während nach Einnahme starker Dosen Müdigkeit und Verdauungsstörungen sich einstellten.

Mit dem Veramon chemisch nahe verwandt ist das Allional „Roche". Veramon ist eine Additionsverbindung des Diaethylmalonylharnstoffs mit Pyramidon, Allional eine salzartige Verbindung der Isopropilallylbarbitursäure mit Pyramidon (Greve). Die Verbindung der beiden an sich weißen Komponenten ist ein gelbes kristallinisches Pulver von bitterem Geschmack. Allional wird von den Herstellern als schmerzstillendes Beruhigungsmittel und Schlafmittel bezeichnet und als solches ist es zu beurteilen und von guter Brauchbarkeit. Die schmerzstillende und hypnotische Wirkung lassen es für alle Indikationen des Morphins angezeigt erscheinen. Ich verweise hier auf die Veröffentlichungen von Dittmar, Jülich, Kärcher, Ingel, Panten, Jalowitz. Greve glaubt dem Veramon dem Allional gegenüber den Vorzug geben zu müssen, weil bei letzterem die einschlä-

fernde Komponente besonders stark in die Erscheinung trete. Auch Lichtwitz weiß über unangenehme Nebenwirkungen, Uebelkeit und Erbrechen zu berichten.

In allen Fällen, in denen man eine Schlafwirkung unbedingt vermeiden will oder die Barbitursäurekomponente aus irgend welchen Gründen bedenklich erscheint, in denen aber der analgetische Effekt trotzdem nicht abgeschwächt sein soll, wird man sich nach anderen Mitteln umsehen müssen. Zu den ersten Fällen rechne ich vor allen Dingen die, in denen der Patient, wenn er nach einem größeren Eingriff das Medikament eingenommen hat, noch einen längeren Weg zurückzulegen hat oder während der Wirkungsdauer seiner Arbeit nachgehen muß, schließlich wenn seine Darreichung Tage und Wochen nötig sein sollte. In solchen Fällen dürfte man mit dem letzten zu dieser Gruppe gehörenden Compral, das eine einheitliche chemische Verbindung aus Voluntal und Pyramidon darstellt, den gewünschten Zweck erreichen.

In diesem Analgeticum ist nun wegen ihrer verschiedentlich nachgewiesenen toxischen Wirkung auf die Verwendung von Barbitursäure verzichtet, und an ihre Stelle das milder wirkende und wegen Abwesenheit von toxischen Erscheinungen bekömmlichere Trichloraethylalkohol-Urethan gesetzt worden. Bei dieser Kombination lag die Absicht zugrunde, die analgetische Eigenschaft beider Komponenten in möglichst kräftiger Form wirksam werden zu lassen unter weitgehendster Ausschaltung der Sonderwirkung der Einzelpräparate, und

zwar versuchte man die antagonistische Wirkung zwischen hypnotischer und erregender Komponente dadurch günstig auszugleichen, daß man beide in einem Molekül vereinigte. Ein Gedankengang, der sicher auch den Entdecker des Veramons beherrscht hat; aber während dem Veramon der Nachteil anhaftet, daß die beiden Komponenten nur zu einem kleinen Teil eine molekulare Verbindung eingegangen sind, wodurch die Wirkung nicht einheitlich und nicht frei von schädlichen Nebenerscheinungen ist (Apothekerzeitung 1922, N. 43; Archiv der Pharmazie 1925, N. 7), haben wir es beim Compral mit einer vollständigen Verbindung zu tun (Parmaz. Zeitung 1926, N. 19).

Die ersten Untersuchungsergebnisse über Compral wurden von den Gynäkologen Sänger und Jaeger veröffentlicht. Beide haben bei Nachwehen und spastischer Dysmenurrhöe mit Compral so ausgezeichnete Erfolge selbst in Fällen, in denen andere bekannte Antidysmenorrhoica kaum noch wirkten, erzielt, daß sie das Compral als das souveräne Schmerzbekämpfungsmittel bezeichnen. Nicht minder gute Dienste leistete ihnen Compral nach kleineren chirurgischen Eingriffen. Darüber hinaus konnten sie häufig feststellen, daß durch Behebung der psychischen Depression und der angstvollen Erwartung der Schmerzen ein wirklicher Heilerfolg erzielt werden konnte.

Ebenso bezeichnen Schmidt und Rosenthal das Compral als ein Analgeticum von sehr guter Wirkungsstärke. Schmidt prüfte Compral u. a. bei zwei Patienten, von

denen der eine an einem inoperablen Prostatacarcinom, der andere an einer Hypertrophie der Prostata litt. In beiden Fällen gelang es durch Compral die unerträglichen Schmerzen zu beseitigen. Irgendwelche Nachwirkungen wurden von ihnen nicht beobachtet.

Auf zahnärztlichem Gebiete erfolgten die ersten Veröffentlichungen von Junghenn und Stüttgen, die Compral mit regelmäßigem Erfolge sowohl nach einfachen Extraktionen als auch solche, wo Komplikationen wie Pulpitis, Periodontitis usw. vorhanden waren, verwandten. Aber auch bei komplizierten Eingriffen, Wurzelspitzenresektionen, Zystenexstirpationen, Antrumoperationen wurden die Schmerzen so gelindert, daß sie selbst von empfindlichen Patienten als durchaus erträglich geschildert wurden.

Weitere günstige Erfahrungen liegen von Chaim und Röchlitz vor. Letzterer hebt die anhaltende prompte Wirkung sowohl bei kleinen als auch größeren chirurgischen Eingriffen hervor. Aber auch bei Kopfschmerzen und dem sehr schmerzhaften Ulcus cruris, bei dem sonst stark wirkende Präparate wie z. B. Veronal ohne nennenswerten Erfolg gegeben wurde, zeitigte es zufriedenstellende Ergebnisse. Im Vergleich zu verschiedenen anderen jetzt viel gebräuchlichen Präparaten weist er Compral ein bestimmtes Plus zu.

Die letzte Arbeit über Compral veröffentlichte Blessing, der sich als einer der ersten an der Durchprüfung des Comprals beteiligte. Unter den 275 von ihm registrierten Fällen waren nur 20 Versager. Blessing hat

nicht nur bei Operationen, Neuralgien, Kopfweh, Zahnabzessen und Periodontitiden, sondern auch bei den typischen neuralgiformen Gesichtsschmerzen mit Compral eine schleunige und anhaltende Linderung erzielt. Bei nervösen Patienten war der Erfolg ganz besonders auffällig. Gewöhnung, Kumulation und hypnotische Wirkung wurde selbst nach Einnahme von 3 g, eine Menge, die die schlafmachende Dosis Voluntals zweimal in sich schließt, nicht beobachtet. Blessing hat den unbedingten Eindruck, daß Compral dem Veramon nicht nur an Ungiftigkeit, sondern auch an Wirksamkeit überlegen ist.

Wenige Monate nach dem Compral wurde dann das neue Analgeticum Gardan bekannt. Die analgetische Wirkung dieses Medikamentes beruht wie auch bei Veramon, Allional und Compral auf der Bürgischen Arzneimittel-Kombinationsmethode.

Nach dem von Bürgi aufgestellten Gesetz haben mehrere gleichzeitig in den Organismus eingeführte Arzneien derselben Hauptgruppe immer dann eine stärkere Wirkung als man der einfachen Addition nach erwarten sollte, wenn sie ungleichartig sind; Glieder derselben engeren Gruppen addieren sich in ihrer Wirkung bloß; andererseits führen aber auch gleichartig wirkende Substanzen bei Kombination zu Potenzierung des Gesamteffektes, wenn sie verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Diese verschiedenen Angriffspunkte können sogar in der gleichen Zelle liegen. Demgemäß verlaufen dann gleichzeitig zwei chemische Reaktionen nebeneinander, wodurch die Zelle imstande ist,

aus einem solchen Kombinationsgemisch in der Zeiteinheit mehr an pharmakologischer wirksamer Substanz aufzunehmen als aus der doppelten Menge des einen. Es resultiert somit ein günstiger Gesamteffekt, der denjenigen stärkerer Dosen der einzelnen Komponenten weit übertrifft.

Ein solches Kombinationsprodukt stellt das Gardan dar, eine Zusammensetzung aus Pyramidon und Novalgin in molekularen Mengenverhältnissen.

Pyramidon verdankt seine Entstehung dem Bestreben, die physiologische Wirkung des Antipyrins durch Einführung der Dimethylaminogruppe noch zu verstärken und zu vertiefen. In der Tat hat das auf diese Weise gewonnene Pyramidon erhebliche Vorzüge vor Antipyrin. Seine Wirkung setzt rasch ein, verklingt aber langsamer (Burg). Ferner ist es 3—4mal so wirksam wie Antipyrin und daher schon in so kleinen Dosen therapeutisch verwendbar, daß die Gefahr unerwünschter Nebenerscheinungen, wie Belästigung des Magens, Exantheme usw. so gut wie völlig ausgeschaltet und innerhalb der üblichen Gabengrenzen keinerlei schädigender Einfluß weder auf Blut noch Herz oder Nieren zu befürchten ist (Pohl, Greve, Hirschkron, Fuchs, Januschke). Ein weiterer Vorteil ist, daß Pyramidon im Gegensatz zu vielen anderen Präparaten den Stickstoffumsatz im Organismus steigert (Reinberg, Breyer).

Pyramidon hat sich vor allem als Antipyreticum bewährt (Heidenhain, Goetze, Lépin). Nicht minder wertvoll ist die stark ausgeprägte antineuralgische und anal-

getische Komponente für die Beseitigung von Schmerzen verschiedenster Art und Ursache. Bei Pulpitis, Periodontitis, Nachschmerz, Dentitio difficilis, Neuralgie wird die prompte Wirkung gelobt (v. Donal, Jessen, Müller, Fuchs). Seine hohe therapeutische Bedeutung hat es seit mehr als 25 Jahren in ausgiebigem Maße erwiesen. Die Literatur über Pyramidon aufzuzählen scheint mir bei der Fülle des Materials und der allgemeinen Verbreitung unnötig zu sein.

Die andere Gardankomponente „Novalgin" ist ein **phenyldimethylpyrazolonmethylamidomethansulfonsaures** Natrium, eine Methylverbindung des Melubrins, das dem Pyramidon wieder nahesteht, völlig ungiftig und selbst in Dosen von 0,1 g wirksam ist (Greve). Novalgin ist ein fast weißes, geruchloses, kristallinisches, in Wasser und Methylalkohol leicht, in Weingeist schwer, in Aether nicht lösliches Pulver.

Novalgin hat sich als hervorragendes Antipyreticum in allen Fällen von fieberhaften Erkrankungen, in denen es angewandt worden ist, sehr gut bewährt. Der Fieberabfall soll prompt erfolgen, teilweise unter ganz mäßigem Schweißausbruch, Störungen von seiten des Herzens oder von seiten des Gefäßsystems und des Magens sind nicht beobachtet worden (Abeil, Loening, Wagner, Consbruch). Neben seinen antipyretischen Eigenschaften zeige Novalgin eine starke analgetische und in gewissem Grunde antiphlogistische Wirkung, indem es im Organismus Formal abspaltet und dadurch eine antiseptische Wirkung erzeuge (Auer). Auch auf die beruhigende Wirkung wird besonders hingewiesen.

Auf Grund der geschilderten Zusammensetzung in Form der Kombination zweier bekannter und bewährter Analgetica und Antipyretica war nach dem Bürgischen Gesetz ein verstärktes und sehr wirksames Präparat zu erwarten.

Diese Erwartung wurde dann bald durch die Veröffentlichungen von Hirsch, Unger und Hoenig bestätigt. Hirsch berichtet, daß bei Lungentuberkulose die Rückenschmerzen nach Verabreichung von ½ Tablette nachließen. Auch Temperaturerhöhungen pflegten abzusinken und zwar ohne bei reiner Pyramidonmedikation so oft beobachteten lästigen Schweißausbruch. Bei Schmerzattacken rheumatischer Natur, besonders da, wo die Anwendung von Salicyl nicht vertragen wurde, hat das Gardan schätzenswerte und verläßliche Wirkung gezeigt. Bei längerem Gebrauch habe sich das Ausbleiben von jeglichen Nebenwirkungen und die völlige Bekömmlichkeit des Mittels als großer Vorzug vor anderen Medikamenten erwiesen. So hat Hirsch bei seinem Kinde mit einem sehr schmerzhaften Herpes zoster die starken Schmerzen unter Gardanbehandlung schneller schwinden sehen als früher bei analogen Fällen unter der Verordnung von anderen Mitteln.

Hoenig, der das Präparat an Tausenden von Patienten gründlichst erprobt hat, erzielte bei Dolor post extractionem, Pulpitis, Periodontitis, neuralgiformen Gesichtsschmerzen und entzündlichen Erkrankungen am Weisheitszahn, ebenso bei allen größeren chirurgischen Eingriffen mit 1—2 Tabletten innerhalb 15 Minuten eine

prompte Wirkung. Auch konnte er einer Patientin mit einem Furunkel im äußeren Gehörgang mit Gardan für einige Stunden am Tage eine nicht unwesentliche Erleichterung von den bis ins Unerträgliche gesteigerten Schmerzen verschaffen, nachdem die von einem Ohrenarzt verordneten Analgetica versagt hatten. Nebenerscheinungen wurden von ihm nicht beobachtet.

Hoenigs gute Beobachtungen wurden von Krüger bestätigt. Krüger erwähnt ferner noch, daß das Gardan als besonders geeignet erwies in solchen Fällen, wo ein sedativer Nebeneffekt unerwünscht war. Eine Belästigung des Magen-Darm-Kanals oder des Kreislaufsystems war niemals zu bemerken.

Ich selbst hatte in der Poliklinik für Zahn- und Mundkrankheiten der Universität H. längere Zeit Gelegenheit, Gardan praktisch zu erproben. Auch nach meinen Erfahrungen ist das Präparat ein vorzügliches Analgeticum in der zahnärztlichen Praxis, das meines Erachtens näherer Erprobung und Würdigung verdient.

Die Hauptforderungen, die wir an ein gutes Analgeticum stellen müssen, sind:

1. Größtmöglichste Wirkung bei geringer Dosierung.

2. Keine ungünstigen Nebenwirkungen auf die Organe und gute Verträglichkeit.

Zur speziellen Wirkung dieses Präparates ist zu bemerken, daß das Gardan mit dem besten Erfolg zunächst nach Operationen, wo also das Symptom Schmerz in den Vordergrund treten konnte, angewandt wurde. Ob es sich nun um größere Operationen handelt, ob um

Meißelungen oder Inzisionen, ja sogar bei Operationen bei eitrigen Prozessen, die noch einen weiteren Eingriff erfordern, übte Gardan seine schmerzstillende, wohltätige Wirkung aus, und zwar verordnete ich je nach der Schwere des Eingriffs 1—2 Tabletten. Es ist im prophylaktischen Sinne empfehlenswert, dem Patienten unmittelbar vor der Operation eine Tablette zu verabreichen, wodurch der Nachschmerz in fast sämtlichen Fällen ausgeschaltet werden konnte. Aber noch eine andere besonders wichtige Tatsache konnte ich feststellen, nämlich die, daß bei Verabreichung von Gardan vor der Operation die Wirkung des lokalen Anaestheticums wesentlich erhöht wurde. Als Beispiel führe ich folgenden Fall an:

Patient P. klagt über sehr heftige Schmerzen im Oberkiefer. Die Untersuchung und die Röntgenaufnahme ergeben eine eitrige Entzündung ausgehend von der frakturierten Wurzel J 2 ro, deren Spitze bereits in die Kieferhöhle ragt. Zehn Minuten vor Einleitung der speziellen Behandlung verabreiche ich dem Patienten eine Tablette Gardan um die Schmerzen möglichst erträglich zu gestalten, da infolge der Entzündung nur lingual injiziert werden kann. Die sich sehr schwierig gestaltende Ausmeißelung verursachte dem Patienten nur sehr geringe Schmerzen. Die Nachschmerzen konnten durch Einnehmen von drei Tabletten pro die vollständig ausgeschaltet werden.

Bei dieser Art der Anwendung des Gardans zeigt sich auch ein weiterer günstiger Einfluß, nämlich das An-

halten der analgetischen Wirkung nach Aufhören der lokalen Schmerzbetäubung. Während bei lokalen Infiltrationen ohne Gardangabe öfters bei den Patienten gegen das Ende zu während der Schleimhautnaht bereits wieder das Schmerzgefühl erwachte, blieben die mit Gardan vorbehandelten Fälle nach Angabe der Patienten auch noch Stunden nach dem Eingriff schmerzfrei.

Um Aufschluß über die Wirkung des Gardans zu geben, möchte ich im folgenden auf mehrere charakteristische Fälle näher eingehen.

Fall 1. Patient B. wurde der Klinik wegen angeblicher Trigeminusneuralgie überwiesen. Die Untersuchung ergab eine tiefe zentrale Karies des oberen rechten Weisheitszahnes. Da an eine konservierende Behandlung dieses pulpitischen Zahnes wegen der überaus großen Empfindlichkeit des Patienten nicht zu denken war, wurde der Zahn unter lokaler Anaesthesie extrahiert. Kurz nach der Extraktion bekam der Patient sehr heftige Schmerzen. Patient erhielt 0,5 Gardan, wonach sich im Verlauf von 5 Minuten die Schmerzen zur Erträglichkeit linderten und nach 20 Minuten vollständig verschwanden. Als am Abend leichte Schmerzen wieder auftraten, nahm der Patient nochmals 0,5 Gardan, worauf die Schmerzen nicht wiederkehrten.

Fall 2. Frl. St., 16 Jahre, suchte die Klinik auf infolge starker Schwellung der linken Wange. Die Diagnose ergab Parulis, die ihren Ausgang von einer retinierten Wurzel des zweiten unteren Molaren genommen hat. Patient klagte über heftige Schmerzen. Zehn Minuten vor

der Inzision der Parulis, um dem Eiter Abfluß zu verschaffen und vor der Extraktion der Wurzel wurde der Patientin 0,25 Gardan verabreicht und nach der Beendigung der speziellen Behandlung 0,5. Außerdem wurde der Patientin dreimal täglich 0,5 Gardan verordnet. Die Patientin blieb auf diese Weise von jeglichen Schmerzen und sonstigen Beschwerden verschont.

Fall 3. Auch in diesem Falle handelt es sich um eine ältere sehr aufgeregte Patientin, bei der bei dem Versuch, den zweiten unteren Molaren zu extrahieren, der Zahn frakturiert worden war. Alle Versuche, auch die Wurzel zu entfernen, waren vergeblich gewesen. So wurde denn die Patientin der Klinik überwiesen. Unter Leitungsanästhesie wurde nun die Extraktion vorgenommen, die sich aber äußerst schwierig gestaltete und ungefähr 1½ Stunden in Anspruch nahm, weil, wie sich später herausstellte, sämtliche drei Wurzeln stark gekrümmt waren. Da mittlerweile die Wirkung der Anästhesie nachließ, traten heftige Schmerzen auf. Diese konnte ich nach Beendigung der Extraktion durch Darreichung von 0,5 Gardan innerhalb 5 Minuten zur Erträglichkeit lindern. Bereits nach 10 Minuten war die Patientin schmerzfrei.

Fall 4. Patient K, 25 Jahre. Ausmeißelung des ersten Molaren links unten. Dauer ¼ Stunde. Im Anschluß an den Eingriff Einnahme von 0,5 Gardan. Keine Nachschmerzen.

Fall 5. Bei dem Patienten K., 25 Jahre, waren infolge Wurzelhautentzündung, wohl eine Folge medi-

kamentöser Reizung, sehr starke Schmerzen aufgetreten. Nachdem bereits von anderer Seite mittels antiseptischer Einlage keine wesentliche Besserung erzielt worden war, kam der Patient in die Klinik. In diesem Falle ließ ich jegliches Medikament beiseite, legte in den Wurzelkanal nach gründlicher Reinigung mit Alkohol und H202 nur ein Wattekügelchen und verschloß dann die Kavität mit einer provisorischen Füllung. Außerdem verordnete ich dem Patienten dreimal täglich 0,5 Gardan. Nach seinem Erscheinen am dritten Tag konnte er mir die freudige Mitteilung machen, daß er seit meiner Behandlung schmerzfrei gewesen sei, nach meiner berechtigten Ansicht wohl zumeist auf die analgetische Wirkung des Gardans zurückzuführen.

Fall 6. Bei Herrn Fr., 28 Jahre, sollte eine Wurzelspitzenresektion vorgenommen werden. Der Patient ist sehr aufgeregt und ängstlich, die Folge einer bereits vor mehreren Jahren vorgenommenen Wurzelspitzenresektion, nach der der Patient von heftigen Nachschmerzen geplagt worden war. Es bedurfte dann diesmal großer Ueberredungskunst, um den Patienten von der Schmerzlosigkeit des Eingriffs zu überzeugen und ihm die schmerzstillende Wirkung unserer Analgetica klarzumachen. 15 Minuten vor Beginn der speziellen Behandlung gebe ich dem Patienten 0,5 Gardan. Der Eingriff verlief vollkommen schmerzlos und auch von Aufregung war beim Patienten nichts mehr zu merken. Ebenso ließen sich nach den Angaben des Patienten die Nachschmerzen durch Verabreichung von 0,25 Gardan voll-

ständig ausschalten. Der Patient äußerte sich lobend über die Wirkung von Gardan.

Fall 7. Bei dem Patienten W., 27 Jahre, handelte es sich um eine Kieferverletzung. Dabei waren, wie die Röntgenaufnahme feststellte P2, M1, und M2 links unten frakturiert worden, so daß sie extrahiert werden mußten. Die Extraktion gestaltete sich infolge der Verwachsung von M1 und M2 mit dem Knochen äußerst schwierig. Trotz der Leitungsanästhesie traten schon gleich nach dem Eingriff heftige Schmerzen auf, die sich immer mehr steigerten. Die lokale Injektion zur Unterstützung der Leitungsanästhesie war wegen der offenen Wunde nicht möglich. So gab ich dem Patienten 0,5 Gardan mit der Wirkung, daß die Schmerzen bereits nach 5 Minuten erheblich nachließen und nach 10 Minuten fast vollständig sistierten. Auf diese Weise war es möglich, den Eingriff beinahe schmerzlos zu gestalten. Nach Beendigung der Behandlung verabreichte ich dem Patienten nochmals 0,5 Gardan, wodurch der Patient am selben Tag schmerzfrei blieb. Ein am folgenden Tag wieder auftretender geringer Nachschmerz ließ sich mit einer halben Tablette beseitigen.

Fall 8. Bei dem Patienten B., 23 Jahre alt, handelte es sich um einen erschwerten Durchbruch des unteren Weisheitszahnes, verbunden mit starken Drüsenschwellungen. Die Röntgenaufnahme ergab eine Querlagerung des Zahnes, so daß als Therapie nur Extraktion in Frage kam. Zunächst wurde der über dem Zahn befindliche Zahnfleischlappen aufgeklappt und dann erfolgte im

Chloräthylrausch die Extraktion des Zahnes, wobei aber die Knochenlamelle sehr in Mitleidenschaft gezogen wurde. Trotzdem konnten durch 0,5 Gardan nach dem Eingriff die Nachschmerzen ausgeschaltet werden.

Fall 9. Patient K., 35 Jahre, litt an heftigen neuralgiformen Schmerzen, die vom oberen ersten Molaren links ausgingen, dessen Pulpa gangränös zerfallen war und der bereits eine starke Periodontitis zeigte. Der Patient erhielt eine Tablette Gardan, worauf bereits nach 15 Minuten die Schmerzen sich zu lindern begannen und nach etwa 30 Minuten verschwanden. Der Zahn wurde trepaniert, die putriden Massen der Pulpa entfernt und die Wurzelkanäle mit Alkohol und H202 gereinigt. Die Dauer der analgetischen Wirkung gab der Patient nach seinem Wiedererscheinen auf 7—8 Stunden an.

Fall 10. Frl. L. kommt in die Klinik und klagt über sehr heftige Schmerzen im Unterkiefer und über bis zur Schläfe und ins Ohr strahlende Schmerzen. Die von anderer Seite ausgesprochene Vermutung einer echten Neuralgie erwies sich als irrig. Die Inspektion ergab vielmehr einen entzündlichen Prozeß am unteren rechten Weisheitszahn und das Vorhandensein einer stark zerstörten Wurzel des zweiten Molaren. Da die Patientin sich in der Zeit der Menses befand, mußte der Eingriff um einige Tage verschoben werden. Zur Linderung der Schmerzen verordnete ich der Patientin dreimal täglich 0,5 Gardan, nach dessen Einnahme die Patientin mehrere Stunden völlig schmerzfrei war. Nach drei Tagen er-

folgte dann im Chloräthylrausch die Extraktion des Weisheitszahnes und der zerstörten Wurzel. In die Extraktionswunde wurde ein Gazestreifen und der Patientin wiederum dreimal täglich 0,5 Gardan verordnet mit dem Ergebnis, daß keine Nachschmerzen mehr auftraten.

Fall 11. Hier handelt es sich um eine ältere Dame von 60 Jahren. Wegen Anfertigung einer Prothese mußten sämtliche noch im Unterkiefer befindlichen Wurzeln entfernt werden; dieser Eingriff geschah unter Leitungs- und lokaler Anästhesie. Da Patientin sehr ängstlich, gebe ich ihr schon vor der Operation 0,25 Gardan und nach Beendigung nochmals 0,5 g. Der analgetische Effekt war vollkommen. Keine Nachschmerzen und sonstige Beschwerden.

Fall 12. Bei diesem Patienten handelt es sich um die Anfertigung einer Brücke. Zwecks Aufnahme eines Stiftinlays mußte der zweite Inzisivus rechts oben devitalisiert werden. Um diese Behandlung rasch durchführen zu können, nahm ich die Pulpenamputation unter Lokalanästhesie vor. Da bei dieser Behandlung Nachschmerzen unter allen Umständen aufzutreten pflegen, war es mir durch Verabreichung von 0,5 Gardan vor dem Eingriff möglich, die Schmerzen auszuschalten.

Fall 13. Bei der Patientin K., 34 Jahre, erfolgte eine Wurzelspitzenresektion vom ersten Inzisivus rechts oben. 10 Minuten vor der Operation Einnahme von 0,5 Gardan. Die Operation verlief absolut schmerzlos. Auch die Nachschmerzen traten nicht auf.

Fall 14. Patient H., 50 Jahre alt. Die Untersuchung

ergab einen tief kariösen oberen Molaren mit Pulpengangrän. Die Umgebung war stark ödematös geschwollen. Da die konservierende Behandlung aussichtslos erschien und der Patient von heftigen Schmerzen geplagt wurde, wurde der Zahn extrahiert. Vor dem Eingriff gebe ich dem Patienten 0,5 Gardan, worauf die Schmerzen auf ein Minimum reduziert wurden.

Von der Veröffentlichung weiterer ebenso günstig verlaufenden Fälle glaube ich absehen zu können, da meiner Ansicht nach die angeführten Fälle genügend Beweiskraft in sich bergen.

Aber nicht nur bei der Bekämpfung postoperativer Schmerzen hat sich das Gardan so ausgezeichnet bewährt, sondern ein weiteres Hauptgebiet für die Anwendung des Gardans boten die Fälle, in welchen es sich um die Bekämpfung bereits bestehender Schmerzen handelt. Ich denke hier vor allem an den Dolor post extractionem, der stets prompt beseitigt wurde. Gute Erfolge waren auch bei den im allgemeinen sehr schmerzhaften Stomatitiden zu erzielen. Etwa 15 Minuten nach dem Einnehmen, immer jedoch nach ordnungsgemäßer sorgfältiger Reinigung und Behandlung war es den von mir behandelten Patienten, als ob sich ein lindernder Bezug über die schmerzenden Zahnfleischstellen legen würde.

Auch im Kampf gegen periodontitische Schmerzen erwies sich das Gardan als ein zuverlässiges Antidolorosum.

Während die Beseitigung pulpitischer Schmerzen meist ohne Analgetica möglich ist, so kommen doch

auch Fälle von Pulpitis zur Behandlung, in denen die sofortige Arsenapplikation nicht immer angezeigt ist. In diesen Fällen erzielte ich mit Gardan sehr gute Erfolge und es gelang mir meist, die Schmerzen so weit zu lindern, bis nach einigen Tagen zur Applikation von Arsen geschritten werden konnte. Diese Arsenapplikation zwecks Kauterisation der Pulpa ist nun sehr oft infolge der anfänglichen starken Hyperämie der Pulpengefäße und des dadurch bedingten Druckes auf die feinen Nervenfasern des Pulpengewebes von äußerst heftigen Schmerzen begleitet. In der größten Anzahl der Fälle kamen diese durch Verabreichung von Gardan überhaupt nicht zum Vorschein oder wurden auf ein Minimum reduziert.

Ein Ueberblick über meine Erfahrungen mit Gardan ergibt, daß die von mir aufgestellten Indikationen durch Gardan aufs Beste erfüllt worden sind. Was mir besonders auffiel, das überaus schnelle Eintreten der gewünschten Wirkung, die sich selbst in den meisten Fällen bereits nach einigen Minuten einstellte. Mißerfolge, die durch irgendwelche Umstände, wie etwa Indiosynkrasie oder dergleichen bedingt waren, sind bei meinen Versuchen nicht eingetreten. In allen Fällen erwies sich das Gardan als schneller und zuverlässiger Helfer.

Ueber die Dauer der Wirkung lassen sich keine Durchschnittsangaben machen. Die Verhältnisse sind in dieser Hinsicht verschieden; Konstitution, Alter und Geschlecht scheinen dabei eine Rolle zu spielen.

Was nun die Dosierung betrifft, so ist die Normal-

dosis bei Gardan 1,5 g pro die, sie kann ohne Bedenken überschritten werden wie ich auf Grund an mir selbst angestellter Versuche nachweisen konnte.

Gardan kommt in Tabletten zu 0,5 g mit Bruchrille in den Handel. Der Wunsch nach einer handlichen genau dosierten Einnahmeform war das Motiv für die Darstellung der Tabletten im allgemeinen, die Erkenntnis jedoch, daß die starke Kompression des Medikamentes zur Tablette sie häufig zu einem für die Verdauung angreifbaren Fremdkörper macht, der unverändert den Magen und Darm durchzieht, also unwirksam bleibt, hat der Vorliebe für Tabletten Abbruch getan. Tabletten sollen in Wasser bei 37 Grad bei zeitweisem gelinden Umschwenken innerhalb ¼ bis ½ Stunde völlig zerfallen. Tabletten, die erst nach ½ Stunde zerfallen, haben große Nachteile. Eine schwer zerfallende Tablette liegt als kompakte Masse im Magen, reizt die Magenschleimhaut und verursacht Magenschmerz (Müller, Ellinger). Gardan löst sich in lauwarmem Wasser sehr rasch auf, so daß die Resorptionsbedingungen als sehr günstige anzusprechen sind. Auf diese günstigen Resorptionsbedingungen ist nicht zuletzt die rasch einsetzende Wirkung dieses Arzneimittels zurückzuführen.

Ich habe bereits im Anfang die Gründe, die mich zur Ablehnung der Abkömmlinge der Barbitursäure veranlaßten, angeführt. Dieser ablehnende Standpunkt lag nicht in dem Analgeticum als solchem, sondern in den üblen Nach- und Nebenwirkungen, die diese Präparate mehr oder minder hervorzurufen pflegen, begründet.

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Zuführung des Gardans ohne irgendwelche Störungen vertragen wurde. Ich selbst habe an mir während längerer Zeit Versuche mit Gardan angestellt, um diese Frage, die mich sehr interessierte, objektiv zu prüfen. Es ist nämlich eine Erfahrungstatsache, daß die Angaben der Patienten in der Regel nur relativen Wert haben. Patienten, die plötzlich von heftigen Schmerzen durch ein Analgeticum befreit werden, achten nicht so sehr auf die Nebenwirkungen des Präparats.

Datum	Anzahl der Tabletten	Pulsfrequenz ohne Gardan	Pulsfrequenz 1/4 Stunde nach Gardan	Pulsfrequenz 1/2 Stunde nach Gardan
16. 7. 27	1	73	74	75
17. 7. 27	1	71	73	73
18. 7. 27	1	75	76	77
19. 7. 27	2	72	74	73
20. 7. 27	2	73	74	74
22. 7. 27	3	74	76	76
23. 7. 27	3	72	75	74
24. 7. 27	4	76	77	78
25. 7. 27	4	74	76	76
26. 7. 27	6	75	76	77
27. 7. 27	6	72	73	73
29. 7. 27	2	74	75	76
30. 7. 27	2	73	75	75
31. 7. 27	4	75	77	78
1. 8. 27	4	72	73	75

Das Ergebnis meiner an mir selbst angestellten Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Pulsfre-

quenz unter Gardanwirkung nur wenig höher war als unter normalen Verhältnissen und man könnte zweifeln, ob nicht die Differenzen innerhalb den normalen Schwankungen fallen. Aber wir finden doch immer höhere Einzelwerte und die durchschnittliche prozentuale Steigerung ist in der Tabelle so gleichmäßig, daß man wohl von einer geringen Einwirkung des Gardans im günstigen Sinne sprechen kann.

Trotz dieser großen und längeren Zeit hindurch eingenommenen Dosen des Mittels konnte ich sonstige Nebenwirkungen vieler Medikamente wie Magenbeschwerden bei mir nicht beobachten, ein Beweis für die völlige Unschädlichkeit dieses Präparates.

Die pharmakologische Prüfung, die ich mit Gardan an Kaninchen anstellte, erstreckte sich auf die Feststellung seiner hypnotischen und toxischen Wirkung. Ein hypnotischer Einfluß war bei peroraler Darreichung von 0,025 g per Kilogramm Körpergewicht nicht zu beobachten. Erst bei 0,1 per Kilogramm glaubte ich ein Schläfrigkeitsgefühl feststellen zu können.

Für die Ungiftigkeit des Gardans spricht die Tatsache, daß 0,2 g per Kilogramm von Kaninchen gut vertragen wurde.

Die Erfahrungen, die ich mit Gardan gemacht habe, ergeben, daß es den klassischen Forderungen, die an ein gutes Analgeticum gestellt werden, vollkommen gerecht wird. Schon die Zusammensetzung zeigt, daß das Präparat aus Stoffen besteht, die keinen schädigenden Einfluß auf den Organismus ausüben. Die Eigenschaf-

ten und die Brauchbarkeit des Gardans als Analgeticum nachzuprüfen, war der Zweck der vorliegenden Arbeit. Die Untersuchungen des Verfassers erstreckten sich auf ungefähr 100 Patienten, wobei sich herausstellte, daß Gardan in 80% der Fälle die Eingriffe völlig schmerzfrei gestaltete, während in 20% die Schmerzen auf ein Minimum reduziert werden konnten.

Literaturnachweis

Blessing: Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde, 1927,
Breyer: Inaugural-Dissertation. Breslau 1899.
Burg: Thèse par le doctorat. Lyon 1897.
Bürgi: Medizinische Klinik, 1912.
Chaim: Zahnärztliche Rundschau, 1926, N. 37.
Consbroch: Medizinische Klinik, 1923, N. 19.
Dittmar: Inuagural-Dissertation, Halle 1921.
— Schweiz. Monatsschrift für Zahnheilkunde, 1924, N. 3.
v. Donal: Deutsche Zahnärztl. Wochenschrift, 1907, N. 20.
Düringer: Zahnärztliche Rundschau, 1924.
Ellinger: Kollegheft.
Fuchs: Zahnärztliche Rundschau, 1907, N. 7.
Goetze: Medizinische Klinik, 1906, N. 23.
Greve: Deutsche Praxis, 1903.
— Fortschritte der Zahnheilkunde, I. Bd., 1925, II. Bd., 1926.
Heidenhain: Münchner Medizinische Wochenschrift, 1912.
Hirsch: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1925, N. 26.
Hirschkron: Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung, 1901.
Hoenig: Zahnärztliche Rundschau, 1925.
Hubmann: Deutsche Zahnärztliche Wochenschr., 1923, N. 20.
Ingel: Korrespondenzblatt für Zahnheilkunde, 1926.
Jaeger: Zentralblatt für Gynäkologie, 1926, N. 26.
Jalowitz: Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift, 1925, N. 9.
„ Zahnärztliche Rundschau, 1925, N. 6.
Januschke: Aerztliche Reformzeitung, 1912.
Jessen: Jahresbericht der Univ.-Klinik für Zahnkrankheiten. Straßburg 1899.

Jülich: Therapie der Gegenwart, 1924, Heft 9.
Junghenn: Zahnärztlicze Rundschau, 1926, N. 16.
Kärcher: Klinische Wochenschrift, 3. Jahrgang, N. 44.
Krüger: Zahnärztliche Rundschau, 1927, N. 30.
Lépin: Lyon. Medicinal, 1897, N. 24.
Lichtwitz: Zahnärztliche Rundschau, 1925, N. 12.
Loening: Zeitschrift für Krankenpflege, 1922.
Müller: Schweiz. Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde, 1899, Heft 4.
— Lehrbuch der Pharmakologie.
Panten: Zahnärztliche Rundschau, 1925, N. 16.
Pohl: Aerztlicher Zentralanzeiger. Wien 1898.
Reinburg: Traitement de la fièvre hyphade par le Pyramidon. Les nouvaux Remèdes, 1903.
Ritter: Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift, 1922, N. 29.
Röchlitz: Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift, 1926, N. 13.
Rosenthal: Medizinische Klinik, 1926, Bd. 27.
Saenger: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 52. Jahrgang, N. 13.
Schmidt: Fortschritt der Therapie, 1926.
Stüttgen: Der praktische Arzt, 1923, N. 14.
— Zahnärztliche Rundschau, 1926, N. 26.
Unger: Medizinische Klinik, 1925, N. 48.
Wagner: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1923.
Weber: Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift, 1924, N. 2.

Lebenslauf

Geboren am 14. August 1899 zu Frensdorf als Sohn des Bauunternehmers Bernhard Leussink habe ich zuerst die Volksschule daselbst und später das Gymnasium zu Lingen besucht, wo ich im Herbst 1919 nach meiner Entlassung aus dem Heeresdienst mein Reifezeugnis erlangte. Meine Studien führten mich auf die Universitäten Münster, Tübingen, München und Heidelberg.

Im November 1927 legte ich in Heidelberg mein zahnärztliches Staatsexamen ab.

Ende Januar 1928 fand meine mündliche Doktorprüfung statt.

Herrn Prof. Dr. Blessing, von dem ich die Anregung zu der vorliegenden Arbeit empfing und der mich bei der Ausführung derselben durch mannigfachen Rat unterstützt hat, spreche ich hiermit noch einmal meinen aufrichtigen und ergebensten Dank aus.

Johann Leussink.